

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Karvedilol Viatris 3,125 mg filmdragerade tabletter
Karvedilol Viatris 6,25 mg filmdragerade tabletter
Karvedilol Viatris 12,5 mg filmdragerade tabletter
Karvedilol Viatris 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg eller 25 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg, 25 mg, 50 mg eller 100 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

3,125 mg filmdragerade tabletter: vit, oval, slät på båda sidor.

6,25 mg filmdragerade tabletter: vit, oval, brytskåra på båda sidor och märkt med "6.25" på en sida.

12,5 mg filmdragerade tabletter: vit, oval, brytskåra på båda sidor och märkt med "12.5" på en sida.

25 mg filmdragerade tabletter: vit, oval, brytskåra på båda sidor och märkt med "25" på en sida.

6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg tabletter kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Essentiell hypertoni
- Kronisk, stabil angina pectoris
- Tilläggsbehandling vid medelsvår till svår, stabil hjärtsvikt

4.2 Dosering och administreringssätt

Karvedilol Viatris finns tillgänglig i fyra styrkor: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg.

Essentiell hypertoni

Karvedilol kan användas vid behandling av hypertoni som enda läkemedel eller i kombination med andra antihypertensiva, särskilt tiaziddiuretika. Dosering en gång per dag rekommenderas. Den rekommenderade maximala dosen per doseringstillfälle är 25 mg och den rekommenderade maximala dygnsdosen är 50 mg.

Vuxna:

Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg en gång dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas ytterligare, gradvis, i intervaller på minst två veckor.

Äldre:

Den rekommenderade initiala dosen vid hypertoni är 12,5 mg en gång dagligen, vilket också kan vara tillräckligt vid fortsatt behandling. Om den terapeutiska responsen är otillräcklig vid denna dos, kan dosen emellertid ökas ytterligare, gradvis, i intervaller på minst två veckor

Kronisk, stabil angina pectoris

Vuxna:

Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg två gånger dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg två gånger dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas ytterligare, gradvis, i intervaller på minst två veckor. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 100 mg, uppdelat på två doseringstillfällen (50 mg två gånger dagligen).

Äldre:

Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg, två gånger dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg, två gånger dagligen, vilket är den maximala rekommenderade dygnsdosen.

Hjärtsvikt

Behandling av medelsvår till svår hjärtsvikt som komplement till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Patienten bör vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse beroende på hjärtsvikt) och basterapin måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen påbörjas. Patienten bör dessutom ha minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens > 50 slag/min samt systoliskt blodtryck > 85 mmHg (se avsnitt 4.3).

Den initiala dosen är 3,125 mg, två gånger dagligen under två veckor. Om den initiala dosen tolereras väl kan dosen ökas i intervaller på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, sedan till 12,5 mg två gånger dagligen följt av 25 mg två gånger dagligen. Rekommendationen är att dosen ökas till den högsta nivå som tolereras av patienten.

Den rekommenderade maximala dosen är 25 mg, administrerat två gånger dagligen till patienter som väger mindre än 85 kg och 50 mg två gånger dagligen till patienter som väger mer än 85 kg, förutsatt att hjärtsvikten inte är svår. En dosökning till 50 mg två gånger dagligen bör genomföras försiktigt under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Vid behandlingens början eller vid dosökning kan ett övergående förvärrande av symtomen vid hjärtsvikt inträffa, speciellt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller som står på höga doser diuretika. Detta är vanligtvis inte anledning att avbryta behandlingen men dosen bör inte ökas. Patienten bör övervakas av läkare/kardiolog efter behandlingens början eller efter dosökning. Före varje dosökning bör patienten undersökas med avseende på eventuella symtom på försämrad hjärtsvikt eller symtom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens och hjärtrytm). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas genom ökning av diuretikadosen, och karvediloldosen bör inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. Om bradykardi uppträder eller i händelse av förlängd AV-överledning bör först digoxinhalten övervakas. I undantagsfall kan det vara nödvändigt att minska karvediloldosen eller att temporärt avbryta behandlingen helt och hållet. Även i dessa fall kan dositering av karvedilol ofta fortsätta med lyckat resultat.

Om behandling med karvedilol avbryts under mer än två veckor bör den återupptas med 3,125 mg två gånger dagligen och ökas gradvis enligt rekommendationen ovan.

Nedsatt njurfunktion

Dosen måste bestämmas individuellt för varje patient, men enligt farmakokinetiska parametrar finns det inga bevis för att dosjustering är nödvändig till patienter med njursvikt.

Måttligt nedsatt leverfunktion

Dosjustering kan krävas.

Pediatrisk population

Data om karvedilols effekt och säkerhet hos barn och ungdomar under 18 år är otillräcklig.

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för effekterna av karvedilol och bör kontrolleras mer noggrant. Liksom är fallet med andra β -blockerare och speciellt bland hjärtpatienter, bör utsättandet ske gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Tabletterna behöver inte tas i samband med måltid. Patienter med hjärtsvikt rekommenderas dock att ta läkemedlet med måltid så att absorptionen blir långsammare och risken för ortostatisk hypotension minskar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot karvedilol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Instabil/dekompenserad hjärtsvikt
- Kliniskt manifest leverdysfunktion
- AV-block grad II eller III (vid avsaknad av permanent pacemaker)
- Allvarlig bradykardi (< 50 slag/min.)
- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block)
- Allvarlig hypotoni (systoliskt blodtryck < 85 mmHg)
- Kardiogen chock
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med bronkospasm eller astma (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Kronisk hjärtsvikt

Karvedilol ska huvudsakligen administreras som tillägg till diuretika, ACE-hämmare, digitalis, och/eller kärlvidgande läkemedel. Behandling ska endast sättas in om patienten stabiliserats med konventionell basterapi i minst fyra veckor. Dekompenserade patienter måste rekompenseras. Patienter med svår hjärtsvikt, salt och vätskebrist, äldre patienter eller patienter med lågt blodtryck vid baslinjen ska övervakas i cirka två timmar efter den första dosen eller efter dosökning eftersom hypotoni kan uppkomma.

Hos hjärtsviktpatienter kan försämrad hjärtsvikt eller vätskeretention förekomma under upptitrering av karvedilol. Om sådana symtom uppkommer ska diuretikadosen ökas. Karvediloldosen bör inte ökas förrän patienten är kliniskt stabil. Ibland kan det vara nödvändigt att minska dosen karvedilol eller, i sällsynta fall, tillfälligt avbryta behandlingen. Sådana episoder utgör inte hinder för en senare lyckad titrering av karvedilol. Karvedilol ska användas med försiktighet i kombination med digitalisglykosider, eftersom båda läkemedlen har hämmande effekter på AV-överledningen (se avsnitt 4.5).

Njurfunktion vid kronisk hjärtsvikt

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck (systoliskt blodtryck < 100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens. Hos hjärtsviktpatienter med dessa

riskfaktorer ska därför njurfunktionen kontrolleras vid dositrering av karvedilol. Vid signifikant försämring av njurfunktionen ska karvediloldosen minskas eller behandlingen sättas ut.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

Innan behandling med karvedilol inleds måste patienten vara kliniskt stabil och ska ha behandlats med ACE-hämmare under minst de senaste 48 timmarna och dosen av ACE-hämmaren ska ha varit stabil under åtminstone de föregående 24 timmarna.

AV-blockad grad I

På grund av den negativa dromotropa effekten bör karvedilol administreras med försiktighet till patienter med AV-blockad grad I.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med bronkospastiska inslag, som inte får någon oral eller inhalerad medicinerings, och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hos patienter med tendens till bronkospasm kan andningssvårigheter uppstå som följd av en eventuell ökning av motståndet i luftvägarna. Patienterna bör övervakas noggrant vid initiering och upptitrering av karvedilol och dosen ska reduceras om tecken på bronkospasm observeras under behandling.

Diabetes

Försiktighet bör iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med diabetes mellitus, eftersom tidiga symtom och tecken på akut hypoglykemi kan bli maskerade eller försvagade. Hos kroniska hjärtsviktpatienter med diabetes, kan användning vara associerad med försämrad kontroll av blodglukos. Därför krävs noggrann övervakning genom regelbundna blodsockermätningar hos diabetespatienter som behandlas med karvedilol samt vid behov justering av läkemedel mot diabetes (se avsnitt 4.5).

Perifer vaskulär sjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom β -blockerare kan utlösa eller förvärra symtomen vid arteriell insufficiens.

Raynauds syndrom

Karvedilol bör användas med försiktighet till patienter som lider av perifera cirkulationsrubbingar (t.ex. Raynauds syndrom) eftersom det kan förvärra symtomen.

Tyreotoxikos

Karvedilol kan maskera symtomen på tyreotoxikos.

Anestesi och större operation

Försiktighet bör iakttas hos patienter som genomgår allmän kirurgi på grund av de kumulativa negativa inotropa effekterna av karvedilol och anestetika.

Bradykardi

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om patientens puls sjunker till under 55 slag per minut, ska dosen minskas.

Överkänslighet

Försiktighet ska iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner i anamnesen och till dem som genomgår desensibiliseringsbehandling eftersom β -blockerare både kan öka känsligheten för allergener och svårighetsgraden hos anafylaktiska reaktioner.

Allvarliga hudreaktioner

Mycket sällsynta fall av svåra hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats under behandling med karvedilol (se även avsnitt 4.8).

Psoriasis

Patienter med psoriasis associerad till behandling med β -blockerare i anamnesen ska endast ta karvedilol efter övervägande av risk-nytta-förhållandet.

Samtidig användning av kalciumantagonister

Noggrann övervakning med EKG och blodtrycksmätning krävs för patienter som samtidigt behandlas med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, eller andra antiarytmika, särskilt amiodaron. Intravenös administrering av verapamil hos patienter som behandlas med β -blockerare kan leda till uttalad hypotoni och atrioventrikulärt block.

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom ska en α -blockerare sättas in innan β -blockerare används. Även om karvedilol har såväl α - som β -blockerande farmakologisk verkan finns det ingen erfarenhet av dess användning vid detta tillstånd. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt feokromocytom.

Prinzmetals angina

Läkemedel med icke-selektiv β -blockerande verkan kan framkalla bröstsmärtor hos patienter med Prinzmetals angina. Kliniska erfarenheter av behandling med karvedilol saknas för dessa patienter, även om den alfa-blockerande verkan av karvedilol skulle kunna förhindra symtomen. Försiktighet bör dock iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt Prinzmetals angina.

Metabolisk acidosis

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med metabolisk acidosis.

Kontaktlinser

Användare av kontaktlinser bör vara medvetna om risken för reducerad tårproduktion.

Utsättningssyndrom

Behandling med karvedilol ska inte sättas ut abrupt, i synnerhet inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Karvedilol ska sättas ut gradvis (under två veckor).

Långsamma metaboliserare av debrisoquin

Patienter som är kända som långsamma metaboliserare av debrisoquin, ska övervakas noggrant vid initiering av behandlingen (se avsnitt 5.2).

Övrigt

Eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad ska inte karvedilol ges till patienter med labil eller sekundär hypertoni, ortostas, akut inflammatorisk hjärtsjukdom, hemodynamisk relevant obstruktion av hjärtklaffar eller utflödeskanaler, perifer arteriell sjukdom i sent stadium, samtidig behandling med α_1 -receptorantagonist eller α_2 -receptoragonist.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Karvedilol är såväl substrat för som hämmare av P-glykoprotein. Biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein kan därför öka vid samtidig administrering av

karvedilol. Biotillgängligheten för karvedilol kan även förändras av inducerare eller hämmare av P-glykoprotein.

Hämmare såväl som inducerare av CYP2D6 och CYP2C9 kan ändra den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol stereoselektivt, vilket leder till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol. Patienter som får läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin, karbamazepin och barbiturater) eller hämmar (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron och flukonazol) dessa CYP-enzymerna ska därför övervakas noga vid samtidig behandling med karvedilol. Några exempel som observerats hos patienter eller hos friska försökspersoner är listade nedan, men listan är inte fullständig.

Digoxin:

Digoxinkoncentrationerna ökar med ca 15% när digoxin och karvedilol administreras samtidigt. Både digoxin och karvedilol har hämmande effekter på AV-överledning. Ökad övervakning av digoxinnivåerna rekommenderas vid insättande, justering eller avbrytande av karvedilolbehandling (se avsnitt 4.4).

Rifampicin och cimetidin:

I en studie på 12 friska försökspersoner minskade plasmanivåerna av karvedilol med cirka 70% vid administrering av rifampicin, troligen på grund av induktion av P-glykoprotein, vilket leder till minskad absorption av karvedilol i tarmen. Cimetidin ökade AUC med cirka 30 %, men ledde inte till någon förändring i C_{max}. Försiktighet kan vara nödvändigt hos patienter som behandlas med inducerare av oxidaser med blandade funktioner, t.ex. rifampicin, eftersom serumnivåerna av karvedilol kan minskas, eller hämmare av oxidaser med blandade funktioner, t.ex. cimetidin, eftersom serumnivåerna kan öka. Baserat på att cimetidin har en relativt liten effekt på karvedilols läkemedelsnivåer är sannolikheten för kliniskt betydelsefull interaktion minimal.

Ciklosporin:

Två studier hos njur- och hjärtransplanterade patienter som behandlats med oralt ciklosporin visade ökad plasmakoncentration av ciklosporin efter påbörjad karvedilolbehandling. Hos ca 30% av patienterna, var det nödvändigt att sänka ciklosporindosen för att bibehålla terapeutiska ciklosporinkoncentrationer, medan ingen dosjustering behövdes till övriga patienter. I genomsnitt sänktes dosen av ciklosporin med 20% hos dessa patienter. På grund av stora individuella skillnader av ciklosporinnivåerna, rekommenderas noggrann kontroll av ciklosporinkoncentrationerna efter påbörjad karvedilolbehandling, och att ciklosporindosen anpassas när så är lämpligt.

Amiodaron:

Hos patienter med hjärtsvikt, minskar amiodaron metabolismen för S-karvedilol troligen genom hämning av CYP2C9. Medelplasmakoncentrationen av R-karvedilol ändrades inte. Därmed finns det en potentiell risk för ökad β -blockad orsakad av en förhöjd plasmakoncentration av S-karvedilol.

Fluoxetin och paroxetin:

I en randomiserad cross over-studie på 10 patienter med hjärtsvikt resulterade samtidig administrering av karvedilol och fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, i stereoselektiv hämning av karvedilolmetabolismen, med en 77-procentig ökning av genomsnittlig AUC för (R)-enantiomeren. Dock sågs ingen skillnad avseende biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan behandlingsgrupperna.

Effekten av upprepade doser av paroxetin, en potent hämmare av CYP2D6, på karvedilols farmakokinetik efter en peroral engångsdos studerades på 12 friska frivilliga personer. Exponeringen för R-karvedilol ökade med i genomsnitt 150% och exponeringen för S-karvedilol med i genomsnitt 90% efter samtidig administrering med paroxetin.

Farmakodynamiska interaktioner

Digoxin:

Samtidig användning av β -blockerare och digoxin kan resultera i additiv förlängning av den atrioventrikulära (AV) överledningstiden.

Klonidin:

Samtidig administrering av klonidin och medel med β -blockerande egenskaper kan potentiella de blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekterna. När samtidig behandling med läkemedel med β -blockerande egenskaper och klonidin ska avslutas ska det β -blockerande läkemedlet sättas ut först. Klonidinbehandling kan sedan avbrytas flera dagar senare genom att gradvis minska dosen.

Antiarytmika och kalciumkanalblockerare:

I kombination med karvedilol, kan dessa läkemedel öka risken för AV-överledningsstörningar (se avsnitt 4.4). Enstaka fall av överledningsstörning (i sällsynta fall med hemodynamisk nedsättning) har observerats när karvedilol administreras samtidigt med diltiazem, verapamil och/eller amiodaron. Liksom med andra läkemedel med β -blockerande egenskaper, om karvedilol administreras peroralt tillsammans med kalciumkanalblockerare av typen verapamil och diltiazem rekommenderas att EKG och blodtryck övervakas eftersom risken för störningar i AV-överledningen eller risk för hjärtsvikt (synergieffekt) ökar.

Intravenös administrering av verapamil hos patienter som behandlas med β -blockerare kan leda till uttalad hypotoni och atrioventrikulärt block. Noggrann övervakning krävs vid samtidig administrering av karvedilol och antingen ett klass I-antiarytmika eller amiodaron (oralt). Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter initiering av behandling med β -blockerare hos patienter som får amiodaron.

Antihypertensiva läkemedel:

Liksom med andra läkemedel med β -blockerande egenskaper, kan karvedilol förstärka effekterna av andra samtidigt administrerade läkemedel med blodtryckssänkande effekt (t.ex. α_1 -receptorblockerare) eller läkemedel där hypotoni ingår i biverkningsprofilen såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilatatorer och alkohol.

Anestetika:

Noggrann övervakning krävs under anestesi på grund av de negativa inotropa och hypotensiva synergieffekterna av karvedilol och anestetika (se avsnitt 4.4).

Insulin eller orala diabetesläkemedel:

Substanser med β -blockerande egenskaper kan förstärka den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala hypoglykemiska läkemedel. Symtomen på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (i synnerhet takykardi). Regelbundna blodsockerkontroller rekommenderas därför för patienter som tar insulin eller perorala hypoglykemiska medel.

Läkemedel som sänker katekolaminer:

Patienter som tar både läkemedel med β -blockerande effekter och ett läkemedel som sänker katekolaminer (t.ex. reserpin och monoaminoxidas-hämmare) ska observeras noggrant för tecken på hypotension och/eller allvarlig bradykardi.

Beta-agonist bronkdilaterare:

Icke-kardioselektiva β -blockerare försämrar de bronkdilaterande effekterna av β -agonist-bronkdilaterare. Noggrann kontroll av patienter rekommenderas.

Följande klasser av interaktioner gäller generellt för β -blockerare

Adrenalin:

Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva β -receptorblockerare (bl a pindolol och propranolol) som tillförts adrenalin. Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att adrenalin

som tillsats till lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva β -receptorblockerare.

Fenylpropanolamin:

Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propranolol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen.

β -receptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

NSAID:

Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av β -receptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma för sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Det finns ingen klinisk erfarenhet av kombinationen karvedilol och NSAID.

Barbitursyrapreparat:

Kombinationer med barbitursyrapreparat ska undvikas.

Nitrater:

Ökade hypotensiva effekter

Ergotamin:

Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande medel:

Ökad neuromuskulär blockad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet av karvedilol hos gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och postnatalutveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Karvedilol ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Behandlingen ska avbrytas 2–3 dygn före förväntat förlossningsdatum. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 2–3 dyggen efter förlossningen.

β -blockerare minskar placentaperfusionen, vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd och ofullgångna och prematura förlossningar. Dessutom kan biverkningar (särskilt hypoglykemi och bradykardi) förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Det kan finnas en ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet i perioden efter födelsen. Djurstudier har inte visat konkreta bevis på teratogenicitet med karvedilol (se även avsnitt 5.3).

Amning

Djurstudier har visat att karvedilol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Det är okänt om karvedilol går över i modersmjölken. Amning rekommenderas därför inte vid administrering av karvedilol.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende karvedilols inverkan på patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. På grund av biverkningar som varierar från individ till individ (t.ex. yrsel och trötthet) kan förmågan att framföra fordon, hantera maskiner, eller arbeta utan stöd, vara nedsatt. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning, vid byte av läkemedel, samt i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvensen är inte dosberoende, med undantag av yrsel, synrubbningar och bradykardi.

(b) Tabell över biverkningar

Risken att få en biverkning av karvedilol är jämförbar för alla indikationer.

Undantag beskrivs i avsnitt (c).

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ och $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1,000$ och $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10,000$ och $< 1/1,000$
Mycket sällsynta	$< 1/10,000$

Infektioner och infestationer

Vanliga: Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi

Sällsynta: Trombocytopeni

Mycket sällsynta: Leukopeni

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Överkänslighet (allergisk reaktion)

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad blodsockerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, nedstämdhet

Mindre vanliga: Sömnsvårigheter

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: Presynkopé, synkopé, parestesier

Ögon

Vanliga: Försämrad syn, minskad tårproduktion (torra ögon), ögonirritation

Hjärtat

Mycket vanliga: Hjärtsvikt

Vanliga: Bradykardi, ödem, hypervolemi, vätskeretention

Mindre vanliga: AV-block, angina pectoris

Blodkärl

Mycket vanliga: Hypotoni

Vanliga: Ortostatisk hypotoni, störningar i perifer blodcirkulation (kalla extremiteter, perifer vaskulär sjukdom, försämring av claudicatio intermittens och Raynauds fenomen)

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter

Sällsynta: Nästäppa

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta

Mindre vanliga: Förstoppning

Mycket sällsynta: Muntorrhet

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och gamma-glutamyltransferas (GT)

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudreaktioner (t.ex. allergiska hudutslag, dermatit, urtikaria, klåda, psoriasis- eller lichen planusliknande hudlesioner), alopeci

Mycket sällsynta: Allvarliga hudbiverkningar (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Smärta i extremiteter

Njurar och urinvägar

Vanliga: Njursvikt och störningar i njurfunktionen hos patienter med diffus vaskulär sjukdom och/eller bakomliggande njurinsufficiens, miktionsbesvär

Mycket sällsynta: Urininkontinens hos kvinnor

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Genitalt ödem

Mindre vanliga: Erekttil dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Asteni (trötthet)

Vanliga: Smärta

(c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Yrsel, synkopé, huvudvärk och asteni är vanligtvis lindriga och förekommer mer sannolikt i början av behandlingen.

Hos patienter med hjärtsvikt kan försämring av hjärtsvikten och vätskeretention förekomma under titrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig rapporterad biverkning både hos patienter som behandlas med placebo och som behandlas med karvedilol (14,5 % respektive 15,4 %, hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion efter akut hjärtinfarkt).

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats under behandling med karvedilol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom och diffus vaskulär sjukdom och/eller bakomliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Som klass kan betaadrenerga receptorblockerare orsaka att latent diabetes blir manifest, att manifest diabetes försämras och att blodsockerregleringen hämmas.

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor, vilket försvinner vid avbrytande av behandling.

Särskilda populationer

Studier på äldre patienter med högt blodtryck eller kärlkramp visade att det inte fanns någon skillnad i biverkningsprofilen jämfört med yngre patienter. En ytterligare studie, som inkluderade äldre patienter med kranskärlssjukdom, visade ingen signifikant skillnad i rapporterade biverkningar jämfört med de rapporterade för yngre patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Vid överdosering kan svår hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock och hjärtstillestånd förekomma. Andningsproblem, bronkospasm, kräkningar, sänkt medvetandegrad och generella kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom allmänt stödjande behandling måste vitala funktioner övervakas och vid behov korrigeras på intensivvårdsavdelning.

Atropin kan användas mot kraftig bradykardi, medan intravenöst glukagon eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin) rekommenderas som stöd för kammarfunktionen.

Om en positiv inotrop effekt krävs bör fosfodiesterashämmare (PDE) övervägas.

Om perifer vasodilatation dominerar överdoseringsprofilen ska norfenefrin eller noradrenalin administreras under kontinuerlig övervakning av cirkulationen.

Vid läkemedelsresistent bradykardi bör pacemakerbehandling inledas.

Mot bronkospasm bör β -sympatomimetika (som spray eller intravenöst) ges, eller aminofyllin administreras intravenöst genom långsam injektion eller infusion.

Vid kramper rekommenderas långsam intravenös injektion av diazepam eller klonazepam.

Karvedilol är i hög grad proteinbundet. Det kan därför inte elimineras genom dialys.

Vid svår överdosering med symtom på chock måste stödjande behandling fortsätta under en tillräckligt lång tid, dvs. tills patientens tillstånd har stabiliserats, eftersom en förlängning av eliminationshalveringstiden och redistributionen av karvedilol från djupare kompartiment är att förvänta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: alfa₁- och betareceptorblockerande medel ATC-kod: C07AG02

Verkningsmekanism

Karvedilol är en vasodilaterande icke-selektiv β -receptorblockerare som reducerar perifert kärlmotstånd genom selektiv α_1 -receptorblockad samt dämpar aktiviteten i renin-angiotensin-systemet genom icke-selektiv β -blockad. Plasma-renin-aktiviteten sjunker och vätskeretention förekommer sällan.

Karvedilol har ingen egenstimulerande sympatikomimetisk aktivitet (ISA). I likhet med propranolol har det membranstabiliserande egenskaper.

Karvedilol är ett racemat av två stereoisomerer. Båda enantiomererna har visat sig ha blockerande α -adrenerg aktivitet i djurmodeller. Icke-selektiv β_1 - och β_2 -adrenoreceptorblockad tillskrivs i huvudsak S(-)-enantiomeren.

De antioxidativa egenskaperna hos karvedilol och dess metaboliter har påvisats i *in vitro* och *in vivo* djurstudier samt *in vitro* i ett antal humana celltyper.

Farmakodynamisk effekt

Hos hypertensiva patienter är ett minskat blodtryck ej associerat med en samtidig ökning av perifert kärlmotstånd vilket ses hos rena β -blockerande medel. Hjärtfrekvens reduceras något. Slagvolym förblir oförändrad. Renalt blodflöde och njurfunktion förblir normala, liksom perifert blodflöde, varför kalla extremiteter, ofta observerat i samband med β -blockerare, sällan förekommer. Hos hypertensiva patienter ökar karvedilol plasmakoncentrationen av noradrenalin.

Karvedilol har inga negativa effekter på serumlipidmönster eller elektrolyter. Kvoten HDL (high-density lipoproteins) / LDL (low-density lipoproteins) förblir oförändrad.

Karvedilol har uppvisat anti-ischemiska egenskaper och effekter mot angina hos patienter med kranskärslssjukdom, vilka kvarstod vid långtidsbehandling. Akuta hemodynamiska studier påvisade att karvedilol minskar ventrikulärt pre- och afterload.

Hos patienter med vänsterkamardysfunktion eller hjärtsvikt har karvedilol visat gynnsamma effekter på hemodynamik och vänster kammarens ejektionsfraktion och kammarens dimensioner.

Klinisk effekt och säkerhet

Gynnsamma hemodynamiska effekter och förbättrad vänsterkammarfunktion har observerats i kliniska studier på patienter med ischemisk och icke-ischemisk hjärtsvikt som har behandlats med ACE-hämmare, diuretika och digitalis och med karvedilol som kompletterande behandling.

En dubbelblind, placebokontrollerad studie med 1 094 patienter med kronisk stabil mild till svår hjärtsvikt med nedsatt vänster kammarfunktion (ejektionsfraktion $\leq 35\%$) som randomiserades till 4 olika behandlingsprotokoll baserat på gångavstånd visade att karvedilol, givet som ett komplement till konventionell behandling (diuretika, ACE-hämmare och, om indicerat, digitalis och nitrater), minskade dödligheten (3,2% i karvedilolgruppen, jämfört med 7,8% i placebogruppen, relativ minskning 65%; $p < 0,001$) och behovet av sjukhusinläggning med hjärt-kärlsjukdom. Karvedilol-behandling associerades med ökat välbefinnande och en fördröjning av sjukdomsprogressionen. Studien inkluderade patienter som tolererade 6,25 mg karvedilol och uppföljningsperioden var endast sju månader (medianvärde). Få patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass-IV) och patienter som krävde sjukhusinläggning med inotropiskt stöd inkluderades.

I Copernicus-studien randomiserades 2289 patienter med svår, stabil kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass-IV, ejektionsfraktion $< 25\%$) till behandling med karvedilol eller placebo som ett komplement till konventionell behandling. Patienter som krävde intravenöst inotropiskt stöd eller som hade symtomatisk hypotoni eller svårt nedsatt njurfunktion inkluderades inte i studien. Det primära

effektmåttet, total mortalitet, minskade från 19,7% till 12,8% (relativ minskning 35%, $p = 0,00013$). Behandling av 1000 patienter med karvedilol över ett år förhindrar i genomsnitt 70 dödsfall, vilket ger ett NNT (Number Needed to Treat) på 14.

En relativ minskning på 24% observerades för det sekundära effektmåttet, total mortalitet eller sjukhusvistelse, oavsett orsak. Det var en signifikant minskning av plötslig död från 7,8% till 4,2%.

Under behandlingens början och under titreringen var incidensen av biverkningar högre i karvedilolgruppen (22,9% mot 16,0%), främst på grund av icke-allvarlig yrsel eller hypotoni. Förekomsten av allvarliga händelser skilde sig inte mellan behandlingsgrupperna. Under hela studien var förekomsten av svåra händelser lägre i karvedilolgruppen (39,0% mot 45,4%), liksom förekomsten av svår hjärtsvikt (14,5% mot 21,1%).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av en 25 mg-kapsel till friska frivilliga absorberas karvedilol snabbt med en maximal plasmakoncentration C_{max} på 21 mg/l efter cirka 1,5 timme (t_{max}). Det finns ett linjärt samband mellan C_{max} -värden och dos. Efter peroral administrering genomgår karvedilol en omfattande förstapassage-metabolism som leder till en absolut biotillgänglighet på cirka 25 % hos friska frivilliga. Karvedilol är ett racemat och (S)-(-)-enantiomeren verkar brytas ned snabbare, med en absolut oral biotillgänglighet på 15 %, än (R)-(+)-enantiomeren som har en absolut oral biotillgänglighet på 31 %. Maximal plasmakoncentration av (R)-karvedilol är ungefär den dubbla jämfört med (S)-karvedilol.

In vitro-studier har visat att karvedilol är substrat för den intestinala transportören P-glykoprotein. P-glykoproteinet roll vid distributionen av karvedilol har också bekräftats på försökspersoner *in vivo*.

Distribution

Karvedilol är starkt lipofilt och är till cirka 95 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen ligger mellan 1,5 och 2 l/kg.

Metabolism

Demetylering och hydroxilerings av fenolringen ger tre aktiva metaboliter med β -blockerande egenskaper. I jämförelse med karvedilol har dessa tre aktiva metaboliter en svag vasodilaterande effekt. Prekliniska studier har visat att 4'-hydroxifenolmetaboliten har en β -blockerande effekt cirka 13 gånger mer potent än den för karvedilol. Metabolitens koncentrationer i människa är emellertid ungefär 10 gånger lägre än de för karvedilol.

Resultat av en *in vitro*-studie tyder på att flera cytokrom P450-isoenzymer, såsom CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 och CYP1A2, kan vara involverade i oxiderings- och hydroxileringsprocesserna.

Studier på friska frivilliga och på patienter har visat att (R)-enantiomeren främst metaboliseras av CYP2D6, medan (S)-enantiomeren främst metaboliseras av CYP2D6 och CYP2C9.

Genetisk polymorfism

Hos långsamma CYP2D6-metaboliserare är plasmakoncentrationerna (AUC) för karvedilol ungefär dubbelt så höga jämfört med snabba CYP2D6-metaboliserare. Tillgängliga data indikerar emellertid att genetisk polymorfism för CYP2D6 kan ha en begränsad kliniska signifikans vid karvedilolbehandling.

Eliminering

Karvedilol metaboliseras primärt i levern till flera metaboliter som huvudsakligen elimineras via gallan och faeces.

Efter en engångsdos om 50 mg karvedilol utsöndras cirka 16 % och 60 % av dosen, inom 11 dagar som metaboliter, via urinen respektive faeces. Mindre än 1 % av substansen utsöndras i oförändrad

form via urinen. Efter intravenös infusion av 12,5 mg karvedilol hos friska försökspersoner, var plasmaclearance cirka 600 ml/min och halveringstiden för eliminering cirka 2,5 timmar.

För samtliga försökspersoner var halveringstiden för en 50 mg-kapsel cirka 6,5 timmar, vilket motsvarade halveringstiden i absorptionsfasen för kapseln. Efter peroral administrering är total clearance för (S)-karvedilol ungefär dubbelt så hög som för (R)-karvedilol.

Patientfaktorer

Ålder har ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för karvedilol hos patienter med högt blodtryck.

Studier på barn har visat att viktrelaterad clearance är signifikant högre än hos vuxna.

En farmakokinetisk studie av patienter med levercirrhos har visat att oralt clearance för karvedilol minskade 6,9-faldigt och att den maximala plasmakoncentrationen ökade 4,4-faldigt hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.

Hos en del hypertensiva patienter med måttlig (kreatinin-clearance 20-30 ml/min) eller svår (kreatinin-clearance < 20 ml/min) njurinsufficiens sågs en ca 40-55 % höjning av plasmakoncentrationen av karvedilol jämfört med patienter med normal njurfunktion. Det fanns dock en stor variation i resultaten och betydande överlappning med normala värden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Trietylcitrat
Makrogol
Polydextros

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aluminiumfolie-blister eller HDPE-burkar med PP-lock.
Förpackningsstorlekar 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 och 250 (endast plastburk) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,125mg: 18716
6,25 mg: 18717
12,5 mg: 18718
25 mg: 18719

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04 april 2003
Datum för den senaste förnyelsen: 30 juni 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-12